

明 細 書

血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の
治療及び／又は予防のための医薬

技術分野

本発明は、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の治療及び／又は予防のための医薬、及び該再狭窄又は再閉塞を予防可能な血管内留置用の医療用具に関する。

背景技術

狭心症等の血管閉塞性疾患の重要な治療法となっているカテーテルを用いた血管内インターベンション治療を主体とする血行再建術は、近年カテーテルの改良、手技のスタンダード化に伴い、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、さらには大動脈及び脳動脈疾患に対する画期的な治療法としてその施行例は急速に拡大している。しかしながら、術後の患部血管の再狭窄は、多い時には40%近い頻度で出現することから、その予防および再狭窄後治療が問題となっている。最近では血行再建治療後の多くの例でステントを導入するようになり、再狭窄率は以前より低下したが、それでも25%近い頻度で再狭窄が出現し、その効果の持続性も問題となっている。再狭窄は、これまでの病理学的研究から初期の血栓形成及びそれに引き続き起こる新生内膜の増殖が原因と考えられており、これまでに新生内膜の増殖の抑制を目的として様々な研究がなされてきたが、有効な治療法はまだ確立されていない。

近年になって、新生内膜の増殖の増殖にNF- κ B (Nuclear factor-kappa B) の活性化が深く関与しており、NF- κ B結合配列を含んで、NF- κ Bの阻害効果のある2本鎖DNA断片であるNF- κ Bオリゴデオイが、血行再建術後の血管の新生内膜の増殖を強く抑制したことから、NF- κ B阻害剤が血行再建術後の再狭窄の有効な治療薬となり得ることが明らかとなった（「ジーン・セラピー (Gene Therapy)」, (英

国), 2003年, 第10巻, pp. 356-364; 及び「ジーン・セラピー (Gene Therapy)」, (英国), 2003年, 第8巻, pp. 1635-1642)。NF- κ Bオリゴデオイは、実際のヒトでのステント導入後の再狭窄防止効果が期待できるものの、約20残基の核酸の2本鎖オリゴマーであるため、薬剤としての取扱いの容易さの観点からは必ずしも最適な物質とは言えない。また、合成コストの観点からは、精製が難しいため医薬品として要求される純度を満足する原体を供給するためには、未だ高いコストが要求されるのが現状である。従って、より安価で取扱いの容易な低分子のNF- κ B阻害剤を用いた治療法の開発が望まれている。

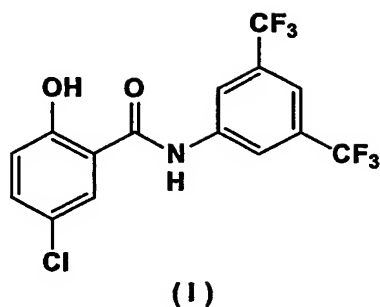
NF- κ B阻害作用を有する安価で取扱いの容易な低分子化合物として、N-置換サリチルアミド誘導体が先行技術として公開されているが（国際公開第02/49632号パンフレット）、この刊行物には、N-置換サリチルアミド誘導体が血行再建術後のステント導入に伴う再狭窄の治療及び／又は予防に有用であるか否かについて示唆ないし教示はない。また、該誘導体をステントなどの血管内留置用医療用具に適用してステント導入に伴う再狭窄を予防できることは示唆ないし教示されていない。

発明の開示

本発明の課題は、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞を治療及び／又は予防するための医薬、及び該再狭窄を予防可能な血管留置用の医療用具を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の治療及び／又は予防に極めて高い有効性を発揮できることを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の治療及び／又は予防のための医薬であって、下記の式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩



を有効成分として含む医薬を提供するものである。

また、別の観点からは、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の治療及び／又は予防方法であって、上記の式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、上記の式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を放出可能な形態で含む血管内処置用の医療用具により投与を行う上記の方法が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、上記の式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を放出可能な形態で含む血管内処置用の医療用具が提供され、この発明の好ましい態様によれば、血管内留置用のステント又は血管内バルーンである上記の医療用具が提供される。

発明を実施するための最良の形態

上記の式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩は、国際公開第02/49632号パンフレットに開示されており、当業者は容易にこの化合物又はその塩を製造することができる。塩の種類は特に限定されないが、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を挙げることができる。本発明の医薬の有効成分としては、上記式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

本発明の医薬は、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞を治療及び／又は予防するための医薬として用いることができる。血行再建術としては、例えば、血管内ステントや血管内バルーンカテーテルを用いた経皮的冠状動脈血管形成術を挙げることができる。本発明の医薬の有効成分としては、上記化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質を用いることができる。本発明の医薬としては上記物質それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤等を挙げることができる。

上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、予防又は治療の目的のほか、患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01～1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。

本発明により提供される医療用具は、血行再建術において血管内の処置のために用いられる医療用具であり、例えば、血管内ステント又は血管内バルーンカテーテルなどを例示することができる。人工血管、医療用チューブ、医療用クリップなどの手術用具、人工弁、人工心臓の一部又は全部、又は内視鏡等を挙げることができる。医療用具の材質は特に限定されず、例えば、金属、プラスチック、ポリマー、生分解性プラスチック、生分解性ポリマー、蛋白質、セルロース、

セラミックス等、医療用具の製造に通常用いられるものであれば、いかなるものを用いてもよい。本発明の医療用具は、式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を血中に放出することができるような形態で含むものであり、血行再建術に伴う血管の再狭窄又は再閉塞を予防及び／又は治療することができる。上記化合物又は生理学的に許容されるその塩を血中に放出可能な形態は特に限定されないが、例えば、医療用具表面への塗布などによる皮膜の形成、医療用具部材への含浸などのほか、徐放製剤として調製された形態の医薬を医療用具表面に貼付又は塗布するなどの形態が例示できる。もっとも、これらの形態に限定されることはない。本発明の医療用具のうち、好ましいのは血管内留置用のステントであり、このステントは、式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を血中に徐放できるような形態で含有する。

ステントを形成する基材の種類は特に限定されないが、通常はステンレス（SUS316、SUS304）、ニチノール（Ni-Ti合金）、タンタルなどの金属材料や高分子材料を用いることができ、生分解性の高分子材料を用いることもできる。高分子材料としては、血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されない。本発明のステントの製造方法は特に限定されないが、例えば、ステント基材が金属の場合にはステント基材の表面に上記式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む高分子被覆層を設けることができ、ステント基材が高分子材料である場合には高分子材料の成型に際して上記式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩を配合するか、あるいはステント基材の表面に上記式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む高分子被覆層を設けることができる。

被覆層を形成する高分子の種類は血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されないが、例えば、ポリエステル系エラストマー、ポリアミド系エラストマー、ポリウレタン系エラストマー、(メタ)アクリル酸エステル系重合体、ポリ酢酸ビニル、ポリ（エチレンービニルアルコール）共重合体などを用いることができる。ステントの拡張に応答可能なコンプ

ライアンスを有している高分子材料がより望ましい。

被覆溶液中の上記式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩の濃度及び上記高分子材料の濃度は、被覆層表面からの上記有効成分の溶出量(速度)、ステントの形状等の要件によって適宜選択することが可能であるが、本発明の医薬の有効性を一定期間以上確保できる程度の徐放性を有するようにステントを設計することが望ましい。一般的には、局所での有効成分の濃度が $10\mu\text{m}$ ~ 1nM になるように設計することが望ましい。

上記に説明したステントの製造方法や徐放化のための手段はステントや人工臓器などの技術分野の当業者に周知かつ慣用である。例えば、再狭窄の予防のための薬剤溶出性ステントについては上巻の総説があり (Kozuma, K., Coronary Intervention, Vol. 1, pp. 58-62)、その他、Catheterization and Cardiovascular Interventions, Vol. 55, pp. 409-417, 2002; New England Journal of Medicine, Vol. 346, pp. 1770-1771 and 1773-1780, 2002; WO 02/064065 などに具体的な薬剤溶出性ステントが記載されている。これらの刊行物及びそこに引用された刊行物の開示のすべてを参照として本明細書の開示に含める。当業者は、これらの刊行物を参照することにより、本発明のステントを容易に製造することが可能である。また、血管内バルーンカテーテルやその他の血管内処置用の医療用具も、これらの公知技術を適宜応用することによって容易に製造することができる。

本発明の医薬と本発明の医療用具とを組み合わせ用いてもよい。例えば、血行再建術に先立って本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与しておき、その後、本発明の医療用具を用いた血行再建術を行ってもよい。また、必要に応じて、それに加えて術中及び術後に本発明の医薬を経口的又は非経口的に投与することもできる。なお、本発明の医薬並びに本発明の予防及び／又は治療方法は、ヒトのほか、ヒト以外の哺乳類動物、例えば、サル、イヌ、ブタ、ウサギ、モルモット、ハムスター、ラット、マウス等を対象とすることができる。

実施例

例 1 : マウスの大腿動脈の血管障害モデルによる新生内膜抑制試験

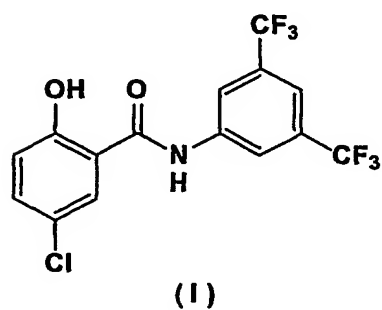
血行再建術における血管内障害のモデルとして、20-25g の雄 C57BL/6 マウスに麻酔下両大腿動脈に 0.015 インチの spring wire を挿入し、1 分間留置し動脈を拡張する処置を行った。手術後より式 (I) で表される化合物を 1 mg/kg/day で 10 日間腹腔内投与し、手術後 4 週間で血管摘出し病理組織学的に検討して、薬剤投与群と非投与群との間で新生内膜と中膜の断面積比（新生内膜／中膜）への影響を比較した。その結果、新生内膜と中膜の断面積比は、化合物 (I) 投与群：非投与群 = 1.01 ± 0.27 : 2.01 ± 0.15 となり、式 (I) で表される化合物が血管障害後の新生内膜の増殖を強力に抑制することが確認され、本発明の医薬が血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の予防及び／又は治療に有効であることが確認できた。

産業上の利用の可能性

本発明により、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞を極めて有効に治療及び／又は予防可能な医薬が提供される。また、本発明の医療用具を用いると、血行再建術後の再狭窄又は再閉塞を有効に予防できる。

請求の範囲

1. 血行再建術後の再狭窄又は再閉塞の治療及び／又は予防のための医薬であって、下記の式で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩



を有効成分として含む医薬。

2. 請求の範囲第1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を放出可能な形態で含む血管内処置用の医療用具。

3. 血管内留置用のステントである請求の範囲第2項に記載の医療用具。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/167, A61P7/02, 9/10, A61M29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/167, A61P7/02, 9/10, A61M29/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-049632 A (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 June, 2002 (27.06.02), Particularly, compound No.50; page 10, lines 7 to 8 & EP 135260 A1 15 October, 2003 (15.10.03),	1 2-3
Y	JP 2002-528420 A (LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 03 September, 2002 (03.09.02), & WO 00/24412 A1 04 May, 2000 (04.05.00)	2-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2004 (25.11.04)Date of mailing of the international search report
14 December, 2004 (14.12.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016363

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-51110 A (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION), 25 March, 2003 (25.03.03), & WO 01/024866 A1 12 April, 2001 (12.04.01)	2-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/167, A61P7/02, 9/10, A61M29/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/167, A61P7/02, 9/10, A61M29/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2002-049632 A (株式会社医薬分子設計研究所) 2002.06.27, 特 に化合物番号50, 第10頁第7-8行 & EP 135260 A1, 2003.10.15	1 2-3
Y	JP 2002-528420 A (ルート・ビ・ヒ、インスティテュート、フォー、キャンサー、リサーチ) 200 2.09.03 & WO 00/24412 A1, 2000.05.04	2-3
Y	JP 2003-51110 A (サ・ペン スタート リサーチ ファウンデーション) 2003.03.25 & WO 01/024866 A1, 2001.04.12	2-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492